

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-509763

(P2000-509763A)

(43) 公表日 平成12年8月2日(2000.8.2)

| | | | |
|---------------------------|------|---------------|-------------|
| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テマコード* (参考) |
| C 0 8 G 85/00 | | C 0 8 G 85/00 | |
| A 6 1 K 7/00 | | A 6 1 K 7/00 | J |
| C 0 8 G 75/00 | | C 0 8 G 75/00 | |

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 27 頁)

(21) 出願番号 特願平10-541234
 (86) (22) 出願日 平成10年3月26日(1998.3.26)
 (85) 翻訳文提出日 平成11年10月4日(1999.10.4)
 (86) 国際出願番号 P C T / F R 9 8 / 0 0 6 2 0
 (87) 国際公開番号 W O 9 8 / 4 4 0 2 4
 (87) 国際公開日 平成10年10月8日(1998.10.8)
 (31) 優先権主張番号 9 7 / 0 4 0 8 5
 (32) 優先日 平成9年4月3日(1997.4.3)
 (33) 優先権主張国 フランス (F R)

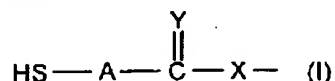
(71) 出願人 ロレアル
 フランス国 F-75008 パリ, リュ ル
 ワヤル, 14
 (72) 発明者 メーニャン, ジャン
 フランス国 F-93290 トランブレ ア
 シン フランス, リュ アレヴィ 8
 (74) 代理人 弁理士 園田 吉隆 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チオール末端基を有するポリマー

(57) 【要約】

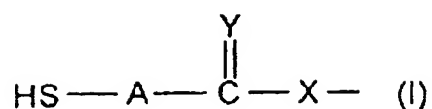
本発明は、式(I)：



{ 上式中：Yは酸素原子又はNH基を表し、Aは直鎖状、分枝状又は環状で、飽和又は不飽和のC₁-C₁₂アルカンジイル基を表し；このアルカンジイル基は、一又は複数のO又はN等のヘテロ原子が挿入されていてもよく；このアルカンジイル基は、次の官能基：アミノ：-NH₂で、無機酸又は有機酸の塩の形態であってよいもの、Rが直鎖状、分枝状又は環状で、飽和又は不飽和のC₁-C₁₀アルキル基を表すアシルアミノ：-NH-CO R、カルボン酸、C₁-C₁₀エステルの一つで置換されていてもよく；Xは求核性基を表す} に相当する官能基を含有する多分枝ポリマー及びデンドリマーから選択されるポリマーに関する。本発明はまたこれらの調製方法と上記デンドリマー及び／又は多分枝ポリマーの酸化防止剤としての用途にも関する。

【特許請求の範囲】

1. 次の式 (I) :



{ 上式中 :

Y は酸素原子又は NH 基を表し、

A は直鎖状、分枝状又は環状で、飽和又は不飽和の $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルカンジイル基を表し ;

このアルカンジイル基は、一又は複数の O 又は N 等のヘテロ原子が挿入されていてもよく ;

このアルカンジイル基は、次の官能基 :

— アミノ : $-\text{NH}_2$ で、無機酸又は有機酸の塩の形態であってよいもの、

— R が直鎖状、分枝状又は環状で、飽和又は不飽和の $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル基を表すアシルアミノ : $-\text{NH}-\text{COR}$ 、

— カルボン酸

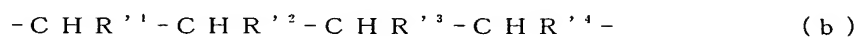
— $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ エステル ;

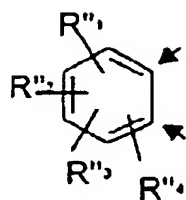
の一つで置換されていてもよく ;

X は求核性基を表す }

に相当する官能基を含有することを特徴とする多分枝ポリマー及びデンドリマーから選択されるポリマー。

2. A が以下の式 (a) ないし (d) :





(c)



{ 上式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R''^1 、 R''^2 、 R''^3 、 R''^4 、 R''''^1 及び R''''^2 は同一でも異なってもよく、水素原子、直鎖状、分枝状又は環状で飽和又は不飽和の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基、アミノ基 $-\text{NH}_2$ 、カルボン酸基 $-\text{COOH}$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルアミノ基を表し； R''''^1 、 R''''^2 、 R''''^3 及び R''''^4 は同一でも異なってもよく、水素原子、直鎖状又は分枝状で飽和又は不飽和の $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル基を表し、矢印は、式(c)における置換基の位置を示し、 k は $k = 0$ 又は 1 等の整数である }

の一つに相当する基を表すことを特徴とする請求項1に記載のポリマー。

3. $\text{A} = -\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CO}_2\text{H}) - \text{NH} -$ 及び $\text{Y} = \text{O}$ 、又は

$\text{A} = -(\text{CH}_2)_2 - (\text{CH}_2\text{CONH})\text{CH} -$ 及び $\text{Y} = \text{O}$ 、又は

$\text{A} = -(\text{CH}_2)_3 -$ 及び $\text{Y} = \text{O}$ 、又は

$\text{A} = -(\text{CH}_2)_3 -$ 及び $\text{Y} = \text{NH}$ 、

であることを特徴とする請求項2に記載のポリマー。

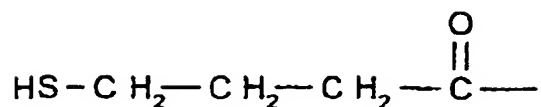
4. A がトリメチレン基： $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ であり、 $\text{Y} = \text{O}$ であることを特徴とする請求項3に記載のポリマー。

5. X が、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アミノアルキル基又はポリアルキレンイミン基；直鎖状又は分枝状で、飽和又は不飽和の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ モノー又はポリヒドロキシアルキル基；直鎖状又は分枝状で、飽和又は不飽和の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基； R^1 が水素原子から選択される $-\text{NR}^1$ -基、又は酸素原子を表すことを特徴とする請求項1ないし4のいずれか1項に記載のポリマー。

6. X が酸素原子及び NH 基から選択されることを特徴とする請求項5に記載のポリマー。

7. 多分枝ポリマー又はデンドリマーの X 基の数的に少なくとも10%、好ま

しくは少なくとも40%に、次の式の官能基：



がグラフトしていることを特徴とする請求項1ないし6のいずれか1項に記載のポリマー。

8. ポリアミドファミリーに属していることを特徴とする請求項1ないし7のいずれか1項に記載のポリマー。

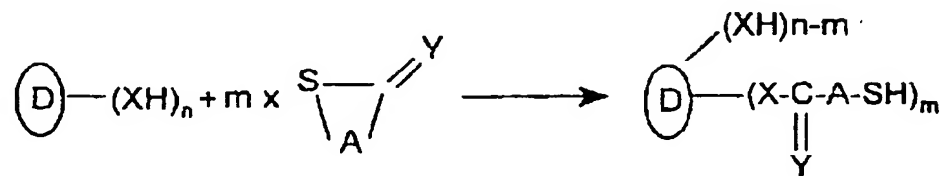
9. ポリアルキレンポリアミンファミリーに属していることを特徴とする請求項1ないし7のいずれか1項に記載のポリマー。

10. ポリエチレンイミンであることを特徴とする請求項9に記載のポリマー。

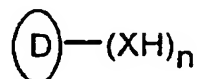
11. ポリエステルファミリーに属していることを特徴とする請求項1ないし7のいずれか1項に記載のポリマー。

12. デンドリマーファミリーに属していることを特徴とする請求項1ないし11のいずれか1項に記載のポリマー。

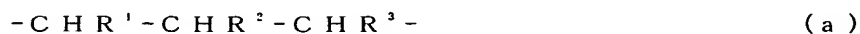
13. 末端基又は鎖内部に求核性基を含有する多分枝ポリマー及びデンドリマーから選択される出発ポリマーを、次の反応式：

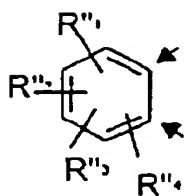
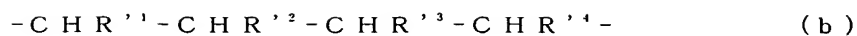


{ 上式において：



は n の XH 末端基を含有する多分枝ポリマー又はデンドリマーを表し、 m は $m \leq n$ の整数であり、 A は以下の式(a)ないし(d)：





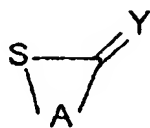
(c)



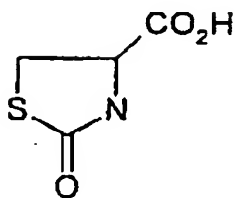
[上式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R'^1 、 R'^2 、 R'^3 、 R'^4 、 $R''^{1'}$ 及び $R''^{2'}$ は同一でも異なってもよく、水素原子、直鎖状又は分枝状で飽和又は不飽和の C_1-C_6 アルキル基、アミノ基 $-\text{NH}_2$ 、カルボン酸基 $-\text{COOH}$ 、 C_1-C_{10} アルキルアミノ基を表し； $R''^{1'}$ 、 $R''^{2'}$ 、 $R''^{3'}$ 及び $R''^{4'}$ は同一でも異なってもよく、水素原子、直鎖状又は分枝状で飽和又は不飽和の C_1-C_4 アルキル基を表し、矢印は、式(c)における置換基の位置を示し； k は $k=0$ 又は1等の整数である]の一つに相当する基を表す]

に従い、チオラクトン又はイミノチオランと反応させることを特徴とする、請求項1ないし12のいずれか1項に記載のポリマーの調製方法。

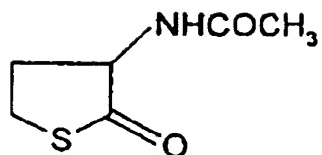
14.



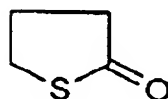
が、プロシステイン：



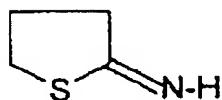
N-アセチルホモシステインチオラクトン：



γ-チオブチロラクトン :

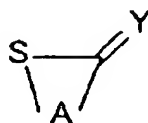


イミノチオラン :



から選択されることを特徴とする請求項 13 に記載の方法。

15.

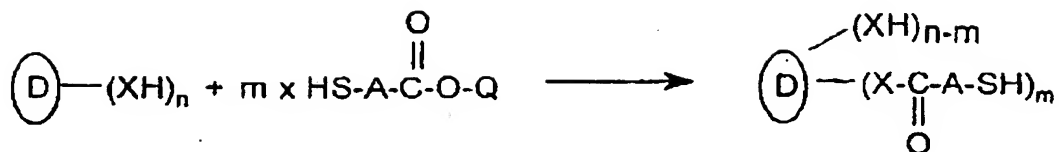


が γ-チオブチロラクトンであることを特徴とする請求項 14 に記載の方法。

16. チオラクトン又はイミノチオランを開環させるための反応が、不活性雰囲気下において、芳香族溶媒又はアルコール中で、0℃～110℃の温度で行われることを特徴とする請求項 13 ないし 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

17. 反応を、出発ポリマーとチオラクトン又はチオランとが化学量論的割合で存在する水中で行い、混合物を不活性ガス下で 0℃～110℃の範囲の温度にすることを特徴とする請求項 13 ないし 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

18. 末端基又は鎖内部に求核性基を含有する多分枝ポリマー及びデンドリマーから選択される出発ポリマーを、次の反応式 :



[上式中、 n 、 m 及び \textcircled{D} は請求項13に記載に記されたものと同じ意味を有し、

A及びxは請求項1-に記載されたものと同じ意味を有し、Qは水素原子又は飽和又は不飽和で直鎖状又は分枝状の C_1-C_{10} アルキル基を表す]

に従い、メルカプトアルカン酸又はメルカプトアルカン酸エステルと反応させることを特徴とする、請求項1ないし12のいずれか1項に記載のポリマーの調製方法。

19. 請求項1ないし12のいずれか1項に記載のポリマーからなる還元剤。

20. 請求項1ないし12のいずれか1項に記載のポリマーからなる酸化防止剤。

21. 請求項1ないし12のいずれか1項に記載の少なくとも1つのポリマーを、化粧品的及び／又は皮膚科学的に許容可能な支持体に含有せしめてなること

を特徴とする組成物。

22. チオグリコール酸、チオ乳酸及びシステインから選択される少なくとも1つの化合物と、請求項1ないし12のいずれか1項に記載の少なくとも1つのポリマーとの組合せ。

23. 請求項22に記載の組合せを、化粧品的に許容可能な支持体に含有せしめてなることを特徴とする化粧品用組成物。

【発明の詳細な説明】

チオール末端基を有するポリマー

本発明は、新規のチオール末端基を有する多分枝デンドリマー及びポリマー、それらの調製方法、及び酸化防止剤としてのこれら多分枝デンドリマー及び／又はポリマーの用途に関する。

多くの多分枝ポリマー及びデンドリマーが、既に関示されている。例えば：ディー・エー・トマリア(D. A. Tomalia)らのAngew. Chem. Int. Engl. 29、(1990) 138-175；エヌ・アルドイン(N. Ardoin)及びディー・アストラック(D. Astruc)のBull. Soc. Chim. Fr. (1995)132、875-909；ビー・アイ・ホイット(B. I. voit)のアクタ(Acta)ポリマー、46、87-99(1995)を参照できる。

チオール末端基を有するデンドリマーの調製の可能性は、ある研究者、例えばディー・エー・トマリアにより、米国特許第4587329号及び欧州特許公開第234408号において考察されているが、この調製は実際には実施されておらず、本出願人により示されたようなこれらの分子の驚くべき特性は従来技術においては開示も示唆もされていない。

加えて、チオール官能基を有する多分枝ポリマー及びデンドリマーの調製方法は新規であり、合成収率が良好で、商業的に入手可能な出発物質を使用でき、実施が容易である等の多くの利点を有する。

多分枝ポリマーは、一般的にコア部の周囲に分枝構造を有する分子構造である。その構造は一般的に対称性を欠き：多分枝ポリマーの構造に関与するモノマー又はベース(base)単位は様々な種類のもので、不均質に分布している。ポリマーの分枝部は様々な種類及び長さのものであり得る。ベース単位又はモノマーの数は、異なった分枝に応じて異なり得る。非対称性を保持しつつ、多分枝ポリマーは中心部の周りに極めて分枝した構造体；連続した世代(ジェネレーション)又は分枝層；末端鎖層を有する。

多分枝ポリマーは、一般的に、A及びBが互いに反応可能な反応性基であり、xは2以上の整数である、一又は複数のモノマーA B_xの重縮合により得られる

が、他の調製方法も考えられる。多分枝ポリマーは、それらの重合度 $DP = 1 -$

bで特徴付けられるものであり、ここで、bはA基と反応しなかったB中の非末端官能基のパーセンテージである。縮合が非規則的であるため、デンドリマーの合成と対照的に、重合度は100%未満である。通常、公知の合成方法によれば、DPは15～90%である。T末端基は多分枝ポリマーと反応し、鎖の末端において特定の官能性を得ることができる。

このようなポリマーは、特にビー・アイ・ホイトのアクタポリマー、46、87-99(1995)；欧州特許第682059号；国際特許第96/14346号；国際特許第96/14345号；国際特許第96/12754号に記載されている。

いくつかの多分枝ポリマーが、共有結合又は他の種類の結合により、それらの末端基を介して互いに結合し得る。このような、いわゆる「架橋」ポリマーは、本発明の多分枝ポリマーの定義に入る。

デンドリマーは、それ自体公知の高度に分枝したポリマー及びオリゴマーであり、明確に定まった化学構造を有し、「完全な」多分枝ポリマーであると言われている。一般的に言って、デンドリマーは、中心部、所定数の世代の分枝部、又はスピンドル、及び末端基を含有する。スピンドルの世代は、同一のスピンドルの世代に対して同じで、異なるスピンドルの世代に対して同じか異なってもよい構造単位からなる。スピンドルの世代は、中心部から幾何学的に放射状に広がる。第N世代のデンドリマーの末端基は、第N世代又は末代のスピンドルの末端官能基である。このようなポリマーは、特に、ディー・エー・トマリア、エー・エム・ネイラー(A.M. Naylor)及びダブリュー・エー・ゴダードIII(W.A. Goddard III)のAngewandte Chemie, Int. Ed. Engl., 29, 138-175(1990)；シー・ジェイ・ホーカー(C.J. Hawker)及びジェイ・エム・ジェイ・フレッシェ(J.M. J. Frechet)のJ. Am. Chem. Soc. 112, 7638(1990)；ビー・アイ・ホイトのアクタ・ポリマー、46、87-99(1995)；エヌ・アルドイン及びディー・アストラックのBull. Soc. Chim. Fr. 132、875-909(1995)に記載されている。

またデンドリマーは、特に、以下の式(D1)：

$$C[A_1B_1(A_2B_2(\cdots(A_{n-1}B_{n-1}(A_nB_n(T)r_n)r_{n-1})r_{n-2}\cdots)r_2)r_1)]_s \quad (D1)$$

[上式において、

- C は、 A_i 基を介して、 s のスピンドル $A_i B_i$ に数 s の官能基により結合している中心部を表し；
- s は、1 以上で、C における官能基の数以下の整数であり；
- 各々のスピンドル $(A_i B_i)$ ($i = 1, 2, \dots, n$) について、 B_i 基はスピンドル $(A_{i-1} B_{i-1})$ の r_{i-1} の A_{i-1} 基に結合し；
- 各々の A_i 基 ($i \geq 2$) はスピンドル $(A_{i-1} B_{i-1})$ の単一の B_{i-1} 基に結合し；
- r_i ($i = 1, 2, \dots, n-1$) は、スピンドル $(A_i B_i)$ に属する B_i 基中の官能基の数を表し、 r_i は 2 以上の整数であり；
- 指標 i ($i = 1, 2, \dots, n$) は、各スピンドルの世代を示す整数であり；
- 第 n 世代のスピンドル $A_n B_n$ は、数 r_n の末端基 T に化学的に結合し、 r_n は 0 以上の整数である]

により定義することができる。

上述したデンドリマーの定義は、対称的な分枝化を含む分子を含み；また、非対称的分枝化を含む分子も含み、例えば、そのスピンドルがリシン基であるデンドリマーが挙げられ、先行する世代へのスピンドルの一世代の分枝化が、リシンのアミンの a と e に生じ、これにより異なる分枝化に対するスピンドルの長さが異なることになる。

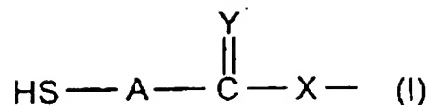
高密度スターポリマー(dense star polymer)、スターバーストポリマー(starburst polymer)及び棒状(rod-shaped)デンドリマーが、本定義のデンドリマーに含まれる。また、樹枝状(arborols)及びカスケード状の分子として知られている分子も本発明のデンドリマーの定義の範囲内に入る。

いくつかのデンドリマーは、「架橋デンドリマー」又は「デンドリマー集合体」として知られている種類にするために、それらの末端基を介して、共有結合又は他の種類の結合を介して、互いに結合させることもできる。このような種類も、本発明のデンドリマーの定義に含まれる。

デンドリマーは、同一世代の分子の集合の形態であってよく、これらはいわゆる単分散集合(monodispersed sets)と称される；また、それらは、多分散集合(polydispersed sets)として知られている異なる世代の集合の形態であってもよい。本発明のデンドリマーの定義には、デンドリマーの単分散集合並びに多分散

集合が含まれる。

本発明の主題は、次の式(I)：



(上式中：

Yは酸素原子又はNH基を表し、好ましくはY=Oであり、

Aは直鎖状、分枝状又は環状で、飽和又は不飽和のC₁-C₁₀アルカンジイル基を表し；

このアルカンジイル基は、一又は複数のヘテロ原子、例えばO又はNが挿入されていてもよく；

このアルカンジイル基は、次の官能基：

- アミノ：-NH₂で、無機酸又は有機酸の塩の形態であってよいもの、
- Rが直鎖状、分枝状又は環状で、飽和又は不飽和のC₁-C₁₀アルキル基を表すアシルアミノ：-NH-COR、
- カルボン酸
- C₁-C₁₀エステル；

の一つで置換されていてもよく；

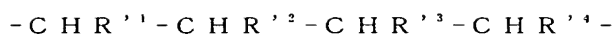
Xは、C₁-C₆アミノアルキル基又はポリアルキレンイミン基；直鎖状又は分枝状で、飽和又は不飽和のC₁-C₆モノ-又はポリヒドロキシアルキル基；直鎖状又は分枝状で、飽和又は不飽和のC₁-C₆アルキル基；R'が水素原子から選択される-NR'-基、又は酸素原子等の求核性基を表す}

に相当する官能基を含有することを特徴とする、多分枝ポリマー及びデンドリマーから選択される新規のポリマーにある。

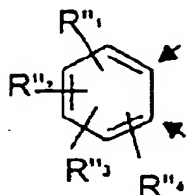
例えば、Aはメチレン、エチレン、プロピレン、メチルプロピレン、エチルプロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、フェニレン、フェニルジイル等の基である。

有利には、Aは以下の式(a)ないし(d)：

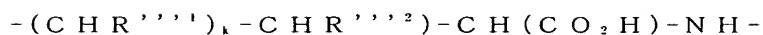




(b)



(c)

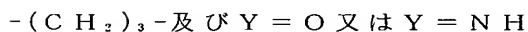


(d)

{ 上式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R'^1 、 R'^2 、 R'^3 、 R'^4 、 $\text{R}'^{''''1}$ 及び $\text{R}'^{''''2}$ は同一でも異なってもよく、水素原子、直鎖状、分枝状又は環状で飽和又は不飽和の C_1-C_6 アルキル基、アミノ基 $-\text{NH}_2$ 、カルボン酸基 $-\text{COOH}$ 、 C_1-C_4 アルキルアミノ基を表し； $\text{R}'^{''''1}$ 、 $\text{R}'^{''''2}$ 、 $\text{R}'^{''''3}$ 及び $\text{R}'^{''''4}$ は同一でも異なってもよく、水素原子、直鎖状又は分枝状で飽和又は不飽和の C_1-C_4 アルキル基を表し、矢印は、式(c)における置換基の位置を示し、 k は整数、好ましくは $k=0$ 又は1である }

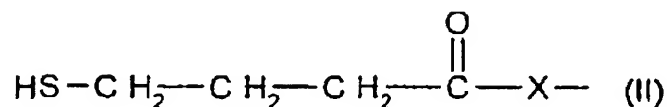
の一つに相当する基を表す。

好ましくはAは：



から選択される。

有利には、Aはトリメチレン基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、 $\text{Y}=\text{O}$ で、本発明の化合物は、この場合、次の式(II)：



[上式中：

Xは、 C_1-C_6 アミノアルキル基又はポリアルキレンイミン基；直鎖状又は分枝状で、飽和又は不飽和のモノ-又はポリヒドロキシアルキル基；直鎖状又は分枝状で、飽和又は不飽和の C_1-C_6 アルキル基； R' が水素原子から選択される-N

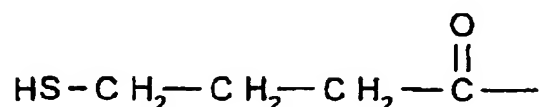
R'-基、又は酸素原子等の求核性基を表す]

に相当する。

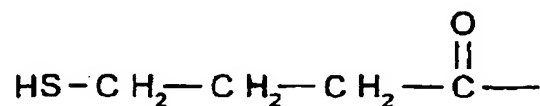
好ましくは、本発明において X は酸素原子及び NH 基から選択される。

デンドリマーの場合、求核性基 X は、一般的に末端官能基である。多分枝ポリマー、例えばポリエチレンイミンの場合は、X 基は、末端位置ではなくポリマーの分枝部の一つに見出される第 2 級アミンである。

本発明において有利には、多分枝ポリマー又はデンドリマーの X 基の数的に少なくとも 10%、好ましくは少なくとも 40% は、次の式の基：

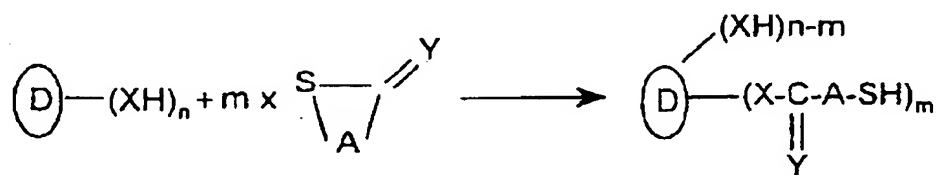


でグラフト化している。基：

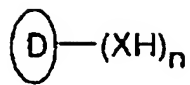


で置換され得る多分枝ポリマー又はデンドリマーの X 官能基の全数に対するチオール官能基のパーセンテージは、多分枝ポリマー又はデンドリマーの他の特徴、特に世代数とスピンドルの種類の関数として、及び所望する特性、特に多分枝ポリマー又はデンドリマーの溶解度の関数として調節される。このような調節は簡単なテストにより、当業者によりなされる。

また、本発明の主題は、チオール末端基を有する多分枝ポリマー及びデンドリマーの第 1 の調製方法にあり、この方法は、末端基又は鎖内部に求核性基を含有する多分枝ポリマー及びデンドリマーから選択される出発ポリマーを、次の反応式：

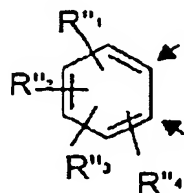
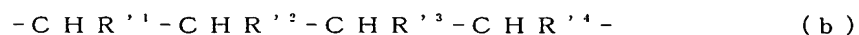


{ 上式において：

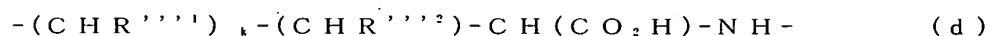


は n の XH 官能基を含有する上述した多分枝ポリマー又はデンドリマーを表し、

m は $m \leq n$ の整数であり、 A は以下の式 (a) ないし (d) :



(c)

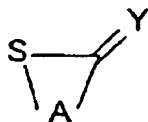


[上式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R'^1 、 R'^2 、 R'^3 、 R'^4 、 R''''^1 及び R''''^2 は同一でも異なってもよく、水素原子、直鎖状又は分枝状で飽和又は不飽和の C_1 - C_6 アルキル基、アミノ基 $-\text{NH}_2$ 、カルボン酸基 $-\text{COOH}$ 、 C_1 - C_6 アルキルアミノ基を表し； R''''^1 、 R''''^2 、 R''''^3 及び R''''^4 は同一でも異なってもよく、水素原子、直鎖状又は分枝状で飽和又は不飽和の C_1 - C_6 アルキル基を表し、矢印は、式 (c) における置換基の位置を示し； k は整数、好ましくは $k = 0$ 又は 1 である]

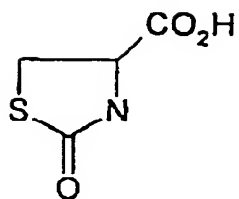
の一つに相当する基を表す}

に従い、チオラクトン又はイミノチオランと反応させることを特徴とするものである。

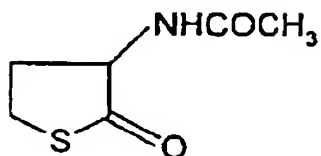
本発明の方法において好ましくは、化合物：



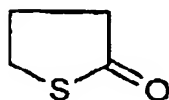
はプロシステインの名称でもまた知られている 2-オキソ-4-チアゾリジンカルボン酸：



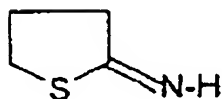
N-アセチルホモシステインチオラクトン：



γ-チオブチロラクトン：



イミノチオラン：

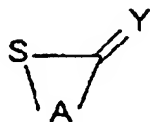


から選択される。

本発明の方法において有利には、プロシステイン、N-アセチルホモシステインチオラクトン及びγ-チオブチロラクトンから選択される反応体を使用される。

。

本発明の方法において有利には、化合物：



は、γ-チオブチロラクトンである。

γ-チオブチロラクトンは市販品である。

チオラクトン又はイミノチオランを開環させるための反応は、一般的に、不活性雰囲気下において、水中、又は芳香族溶媒、例えばトルエン、又はアルコール

、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール又はブタノール中で、溶媒の

沸点に応じて、 $0^{\circ}\text{C} \sim 110^{\circ}\text{C}$ の温度で行われる。

しかしながら、本発明の好ましい形態において、反応は水中で行われ、この場合、多分枝ポリマー又はデンドリマーとチオラクトン又はイミノチオランとを化学量論的割合(ポリマーの $-X\text{H}$ 官能基に対する)で混合し、ついで混合物を不活性雰囲気下で $0^{\circ}\text{C} \sim 110^{\circ}\text{C}$ の温度にする。

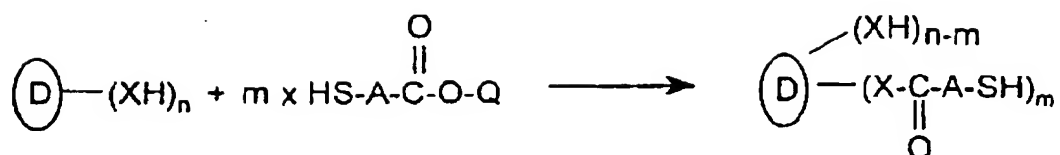
多分枝ポリマー又はデンドリマーの n の官能基中に遊離のアミン又はヒドロキシル官能基を保存することが望まれる場合は、 $n-m$ の遊離のアミン又はヒドロキシル官能基と m のチオール官能基を有する多分枝ポリマー又はデンドリマーを得るために、多分枝ポリマーの分子又はデンドリマーの分子当り所望の量 m のチオラクトン又はイミノチオラン分子が使用される。

多分枝ポリマー又はデンドリマーの塩基度に応じて、反応時間は $1 \sim 48$ 時間に行うことができ、反応の進行はチオールの出現及び／又はアミン官能基又はアルコール官能基の消失をアッセイすることによりモニターする。また、電気泳動により出発ポリマーの転換をモニターすることもできる。

有利には、 $-A-$ 基が遊離の酸官能基又は遊離のアミン官能基を含有している場合、この官能基は反応媒体に出発ポリマーを入れる前に中和される。

反応中に、所定量のチオールを対応する二硫化物に酸化させ、ついで、反応混合物を2倍容量の水で希釈し、亜鉛パウダーが存在する酸性媒体中で、 $1 \sim 3$ 時間攪拌する。ほとんどの二硫化物を還元し、ついで、混合物を濾過することで、直接使用可能な所望の化合物の溶液が得られる。

また、公知の方法で、対応するメルカプトアルカン酸又はそのエステルをアミド化する反応により、メルカプトアルキルアミド官能基を有する多分枝ポリマー及びデンドリマーを得ることもできる。このような方法は、次の反応式：



[上式中、X、n、m、A及び \textcircled{D} は上述したものと同一の意味を有し、Qは水

素原子又は飽和又は不飽和で、直鎖状又は分枝状のC₁-C₁₀アルキル基を表す]により表すことができる。

しかしながら、チオラクトン又はイミノチオランから出発する上述した調製方法の方がより早く、場合によっては、最終製品に混入し、非常に不快な臭いを有する副産物も生じない。

末端基がアミン官能基を含有する多分枝ポリマー及びデンドリマーが記載されている以下の文献を参照することができ、これらの文献の内容は、出典明示により本明細書に組み込まれる：米国特許第4694064号；米国特許第4507466号；米国特許第4631337号；米国特許第4558120号；米国特許第4568737号；米国特許第4587329号；国際特許公開第9502008号；国際特許公開第9314147号；欧州特許第234408号；米国特許第4289872号；米国特許第4360646号；Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 5409-5413(1988)；国際特許第95/02008号；国際特許第93/14147号；J. Am. Chem. Soc. 117, 9764(1195)；仏国特許第2734268号。

第1級アミン官能基を担持する末端基を有するデンドリマーはポリアミドアミン、例えばデンドリテック社(Dendritech)からスターバーストPAMAMの商品名で販売されているもの(エチレンジアミンとアクリル酸メチルのブロックコポリマー)である。またそれらは、ポリアルキレンポリアミン型のデンドリマー、例えば、DSM社で生産されているポリエチレンジアミン及びポリプロピレンジアミンから選択することもでき、これは国際特許第93/14147号及び国際特許第95/02008号に記載されている。またそれらは、米国特許第4360646号に記載されているように、ポリリシンファミリーに属し得る。多分枝ポリ

マーとして、ポリアルキレンポリアミン、例えばポリミン(Polymin)及びルパソール(Lupasol)の商品名で BASF 社から販売されているポリエチレンイミンを挙げることができる。

さらに、アミン官能基を有する多分枝ポリマー及びデンドリマーは、アミン官能基を担持する末端基 T がグラフトした任意の性質の、ベース単位、モノマーもしくはスピンドルの世代、及び中心部とからなる。

ヒドロキシル末端基を有する多分枝ポリマー及びデンドリマー、特にポリエステルファミリーのポリマーは、以下の文献に記載されており、その内容は、出典明示により本明細書に組み込まれる：米国特許第 4 5 8 7 3 2 9 号；国際特許第 9 3 / 1 7 0 6 0 号；国際特許第 9 2 / 1 4 5 4 3 号；J. Am. Chem. Soc., 113, 4583-4588(1991)；巨大分子(Macromolecules)25, 4583-4587(1992)；米国特許第 5 1 9 6 5 0 2 号；米国特許第 5 2 1 4 1 2 2 号。

好ましくは、出発ポリマーはデンドリマーから選択される。

反応後、出発ポリマーの中心部及び分枝部の性質は変化していない。使用した反応体の割合に関連して、出発末端基のいくつかは、変化していない可能性がある。例えば、 γ -チオブチロラクトンで処理されるポリアミドアミンを使用して始めた場合、本発明の方法ではメルカプト-4-ブチルアミド末端基を有するポリアミドが得られる。ポリアルキレンポリアミンから出発すると、本発明の方法ではメルカプト-4-ブチルアミド末端基でグラフト化されたポリアルキレンポリアミンが得られる。ポリエステルから出発すると、本発明の方法ではメルカプト-4-ブチルアミド末端基を有するポリエステルが得られる。

これら新規のポリマーは還元性を有しており、例えば爪や毛髪のトリートメントといった美容用途において従来的に使用されている還元剤の代わりに使用することができる。特に、これらの新規のポリマーは、パーマメントウェーブ用組成物の還元剤として使用することができる。

本発明のポリマーは-SH末端基を有しているため、特に酸化に敏感な保護用製品の防腐剤として使用することができる。またそれらは、任意の種類の組成物、特に化粧品用又は製薬用組成物、例えば毛髪用組成物、例えば毛髪用シャンプー

一、ローション、ゲル、エマルジョン又はラッカー、シャンプーの前後、染色又は脱色の前後、パーマネントウェーブ処理又は毛髪のストレート化の処理前、処理中又は処理後に適用されてすすがれる組成物、スタイリング用又はトリートメント用ローション又はゲル、ブロー乾燥用又は毛髪の設定用ローション又はゲル、毛髪のパーマネントウェーブ処理、ストレート化、染色又は脱色用組成物における酸化防止剤として使用することもできる。さらにそれらは、スキンケア用製品又はメイクアップ用製品、例えば睫毛、眉毛又は皮膚のメイクアップ用製品、例

えば表皮のトリートメントクリーム、ファンデーション、口紅、アイシャドウ、ほほ紅、マスカラ、アイライナー又はネイルラッカー、又はスキンケアもしくは皮膚のクレンジング用ローション、クリーム及びミルクにおける酸化防止剤として使用することもできる。

また、本発明の主題は、化粧品的又は皮膚科学的に許容可能な支持体に、少なくとも1つの本発明のポリマーを含有せしめてなる組成物にある。

支持体に適用した場合、本発明のポリマーは分子間ジスルフィド結合を形成し、-S H末端基を有する多分枝ポリマー又はデンドリマーのポリマーに至る皮膜を形成可能である。

この皮膜は、数個のチオール官能基から形成可能であり、他の官能基は遊離のままであり、還元作用を有し得る。

本発明のポリマーの酸化防止剤としての使用については、標準的な酸化防止剤、例えばチオグリコール酸、チオ乳酸又はシステインの場合と同様に、酸化から保護する媒体に直接溶液として考えることができる。

ポリマーが、酸化から保護される媒体に不溶である場合、例えば皮膜又はペレットの形態で、保護される調製物を収容するボトルの壁面又はストッパーに、それを固着させることもできる。

第2の場合において、本発明の多分枝ポリマー又はデンドリマーは、通常酸化防止剤として使用されているメルカプタンの一種、例えばチオグリコール酸、チオ乳酸又はシステインを少量、組合せることもできる。よって、この組合せによ

り、組成物中の可溶性のチオール量を制限することができ、顕著な効果を保持すると同時に、臭い、色調の変化に関連した通常の欠点を防止することができる。よって、本発明の主題は、このような組合せにある。

本発明の多分枝ポリマー及びデンドリマーは、酸化防止剤として通常使用されているチオールよりも、はるかに臭いが弱く、室温で実質的に無臭であるといった利点を有する。

その特定の構造により、本発明の多分枝ポリマー及びデンドリマーは、ほとんどケラチンや表皮に浸透せず、よって、比較的非過敏性で、毒性の問題もない。

例証のため、非限定的な実施例を以下に記載する。

実施例

実施例 1 : 8 の表面 S H 官能基 (surface S H functions) を有する、世代 1 の、エチレンジアミンとアクリル酸メチルのスピンドル、エチレンジアミンの中心部を有するデンドリマー

540 μ l の γ -チオブチロラクトン (すなわち、全第 1 級アミン官能基に対して算出して 1 当量) を、室温で不活性雰囲気下において、2 m l の水で希釈された、世代 1 (8 の表面 N H₂ 官能基) で、エチレンジアミンの中心部を有する、デンドリテック社から P A M A M スターバーストの名称で販売されているデンドリマー 55.7 g / 100 g の水溶液 2 グラムに添加する。当初は異種混合体であった媒体は、急速に (1 時間) に均質化される。48 時間攪拌した後、媒体中において γ -チオブチロラクトンは僅かな痕跡量が見い出された。混合物を 10 m l のジエチルエーテルで 3 回洗浄し、ついであらゆる痕跡量のエーテルを除去するため、このようにして得られた水相に窒素をバブリングする。

このようにして得られた水溶液を N M R で分析する。当初の第 1 級アミン官能基の全てが、-N H-C O-(C H₂)₃-S H の形態であることが観察された。

この水相の活性物質の含有量は、37.71 g / 100 g である。このようにして得られたデンドリマーは、水溶液中に存在する状態で使用される。

合成された生成物のモル質量 : 2247 g . m o l⁻¹

実験式 : C_{9.4} H_{17.6} N_{2.6} O_{2.0} S₃

実施例 2 : 16 の表面 SH 官能基と 16 の表面 NH₂ 官能基を有する、世代 3 の、エチレンジアミンとアクリル酸メチルのスピンドル、エチレンジアミンの中心部を有するデンドリマー

384 μ l の γ -チオブチロラクトン(すなわち、全第 1 級アミン官能基に対して算出して 0.5 当量)を、室温で、不活性雰囲気下において、4 ml の水で希釈された、世代 3 (32 の表面 NH₂ 官能基)で、エチレンジアミンの中心部を有する、デンドリテック社から PAMAM スターバーストの名称で販売されている

デンドリマー 47.85 g / 100 g の水溶液 4 グラムに添加する。添加時に異種混合体であった媒体は、急速に(1 時間)に均質化される。20 時間攪拌した後、媒体中において γ -チオブチロラクトンはもはや検出されなかった。

このようにして得られた水溶液を NMR で分析する。当初の第 1 級アミン官能基の 50 % が、 $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-\text{SH}$ の形態になっていることが観察された。

この水相の活性物質の含有量は、27.75 g / 100 g である。このようにして得られたデンドリマーは、水溶液中に存在する状態で使用される。

合成された生成物のモル質量 : 8532 g \cdot mol⁻¹

実験式 : C₃₆₆H₇₆₄N₁₂₂O₇₆S₁₆

実施例 3 : 6.4 の表面 SH 官能基と 1.6 の表面 NH₂ 官能基を有する、世代 1 の、エチレンジアミンとアクリル酸メチルのスピンドル、エチレンジアミンの中心部を有するデンドリマー

431 μ l の γ -チオブチロラクトン(すなわち、全第 1 級アミン官能基に対して算出して 0.8 当量)を、室温で、不活性雰囲気下において、2 ml の水で希釈された、世代 1 (8 の表面 NH₂ 官能基)で、エチレンジアミンの中心部を有する、デンドリテック社から PAMAM スターバーストの名称で販売されているデンドリマー 55.7 g / 100 g の水溶液 2 グラムに添加する。当初は異種混合体であった媒体は、急速に(1 時間)に均質化される。24 時間攪拌した後、媒体中において γ -チオブチロラクトンはもはや検出されなかった。

このようにして得られた水溶液を NMR で分析する。当初の第 1 級アミン官能

基の80%が、 $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-\text{SH}$ の形態になっていることが観察された。

この水相の活性物質の含有量は、 $35.99 \text{ g} / 100 \text{ g}$ である。このようにして得られたデンドリマーは、水溶液中に存在する状態で使用される。

合成された生成物のモル質量： $2080.8 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

実験式： $\text{C}_{87.6} \text{H}_{166.4} \text{N}_{2.6} \text{O}_{18.4} \text{S}_{6.4}$

実施例4；6.75のSH官能基を有し、平均分子量 $\text{MW} = 1200$ である分枝したポリエチレンイミンポリマー

ポリサイエンス社(Polysciences)から販売されている平均分子量 $\text{MW} = 1200$ のポリエチレンイミンポリマー1グラムを3グラムの水で希釈し、ついで、 $482 \mu\text{l}$ の γ -チオブチロラクトン(すなわち、ポリマーの平均分子量に対して算出して6.75モル当量)を、室温で、不活性雰囲気下において添加する。当初は異種混合体であった媒体は、急速に(約30分)に均質化される。2時間攪拌した後、媒体中において γ -チオブチロラクトンはもはや検出されなかった。ニトロプルシドナトリウムで成長させた後、水相は明白な反応(positive reaction)をする。当初の第1級アミン官能基には、 $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-\text{SH}$ の形態になっているものがあることが観察された。

この水相の活性物質の含有量は、 $34.35 \text{ g} / 100 \text{ g}$ である。このようにして得られたデンドリマーは、水溶液中に存在する状態で使用される。

合成された生成物のモル質量： $1889.6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00620

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C08G83/00 //A61K7/48

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C08G C08L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A | EP 0 684 044 A (DSM NV) 29 November 1995 see claims 1,3,5,11 --- | 1 |
| A | EP 0 556 871 A (DOW CHEMICAL CO) 25 August 1993 cited in the application see claim 1 see page 14, line 58 - page 15, line 4 --- | 1 |
| A | WO 95 34595 A (BIOMOLECULAR RES INST LTD ;MATTHEWS BARRY ROSS (AU); HOLAN GEORGE) 21 December 1995 see claim 1 see page 3, line 20 - line 23 --- -/-- | 1 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 June 1998

Date of mailing of the international search report

25/06/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Niaounakis, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | | |
|--|---|--|
| | | Int. and Application No PCT/FR 98/00620 |
| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | EP 0 247 629 A (DOW CHEMICAL CO) 2 December 1987 see claim 7 see page 30, line 52 - line 58 | 1 |
| A | WO 95 02397 A (UNIV CALIFORNIA) 26 January 1995 see claims 1,10 see page 41 - page 42; example 11; table 1 | 1 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/00620

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0684044 A | 29-11-1995 | NL 9400880 A | 02-01-1996 |
| | | NL 9401886 A | 02-01-1996 |
| | | AU 2034395 A | 07-12-1995 |
| | | BR 9502555 A | 30-04-1996 |
| | | CA 2150204 A | 28-11-1995 |
| | | CN 1117875 A | 06-03-1996 |
| | | CZ 9501372 A | 13-12-1995 |
| | | FI 952573 A | 28-11-1995 |
| | | HU 71258 A | 28-11-1995 |
| | | JP 7330631 A | 19-12-1995 |
| | | NO 952077 A | 28-11-1995 |
| | | NZ 272208 A | 26-07-1996 |
| | | PL 308785 A | 11-12-1995 |
| | | SK 70395 A | 08-05-1996 |
| EP 0556871 A | 25-08-1993 | US 4694064 A | 15-09-1987 |
| | | AU 590819 B | 16-11-1989 |
| | | AU 6887187 A | 03-09-1987 |
| | | CA 1275539 A | 23-10-1990 |
| | | DE 3751096 D | 06-04-1995 |
| | | DE 3751096 T | 22-06-1995 |
| | | DK 88387 A | 29-08-1987 |
| | | EP 0234408 A | 02-09-1987 |
| | | JP 2088788 C | 02-09-1996 |
| | | JP 8002960 B | 17-01-1996 |
| | | JP 63099233 A | 30-04-1988 |
| WO 9534595 A | 21-12-1995 | AU 682970 B | 23-10-1997 |
| | | AU 2665995 A | 05-01-1996 |
| | | BR 9508031 A | 16-09-1997 |
| | | CA 2192446 A | 21-12-1995 |
| | | EP 0765357 A | 02-04-1997 |
| | | JP 10501568 T | 10-02-1998 |
| EP 0247629 A | 02-12-1987 | US 4713975 A | 22-12-1987 |
| | | AU 610499 B | 23-05-1991 |
| | | AU 7332687 A | 03-12-1987 |
| | | CA 1275750 A | 30-10-1990 |
| | | CN 1010131 B | 24-10-1990 |
| | | DE 3751550 D | 09-11-1995 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Patent Application No

PCT/FR 98/00620

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|---|--|
| EP 0247629 A | | DE 3751550 T EP 0566165 A | 07-03-1996 20-10-1993 |
| WO 9502397 A | 26-01-1995 | AU 681735 B AU 1240095 A CA 2163364 A EP 0708637 A JP 9500136 T US 5661025 A | 04-09-1997 13-02-1995 26-01-1995 01-05-1996 07-01-1997 26-08-1997 |

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW